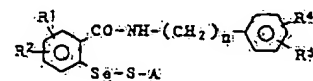
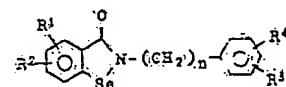


Application No./Date: 1985-134450 [1985/ 6/21]
 Public Disclosure No./Date: 1986- 50963 ~~Translate~~ [1986/ 3/13]
 Registration No./Date: []
 Examined Publication Date (present law): []
 Examined Publication No./Date (old law): []
 PCT Application No.:
 PCT Publication No./Date: []
 Preliminary Examination: ()
 Priority Country/Date/No.: (DE) [1984/ 6/22] (1984 3422962
 DE) [1984/11/29] (1984 3443468)
 Domestic Priority: [] ()
 Date of Request for Examination: [1992/ 5/25]
 Accelerated Examination: ()
 Kind of Application: (0000)
 Critical Date of Publication: [] (A)
 No. of Claims: (3)
 Applicant: A NATTERMANN & CIE GMBH
 Inventor: NORUBERUTO DEROI, ANDORE BUERUTERU, ARUBUREHITO BUENDERU, JIIGURUTO RAI
 KU, MIHIAERU PARUNHAMU, EERITSUHI GURAAFU, HERUMUUTO JIISU, HANSU BETSUTSINGU, H
 ARUTOMUUTO FUITSUSHIYAA
 IPC: C07C163/00 A61K 31/195 , ACS A61K 31/195 , ADA
 A61K 31/235 , ABE A61K 31/275 , ABN A61K 31/275 , ADD
 C07K 5/08 =C07D293/12
 FI: C07C163/00 C07K 5/08 A61K 31/195
 A61K 31/235 A61K 31/275 C07D293/12 A61K 31/22
 C07C391/02 A61K 31/195 , ACS A61K 31/195 , ADA A61K 31/235 , ABE
 A61K 31/275 , ABN A61K 31/275 , ADD C07C325/00 X C07C 67/00 X
 C07K 1/113 A61P 1/16 A61P 3/00 A61P 9/00
 A61P 17/00 A61P 29/00
 F-Term: 4H045AA10, AA20, AA30, BA12, BA50, DA89, EA20, EA22, EA23, EA25, EA27, FA50, 4H044
 AA01, AA02, AA03, AB26, AB20, AC60, BC10, BD20, TN10, TN20, TN30, TN60, 4C206AA01, AA02, A
 A03, AA04, JA80, KA01, MA01, MA04, NA14, ZA36, ZA75, ZA89, ZB11, ZB22, ZC02, ZC19, ZC37, ZC
 54, 4H006AA01, AA02, AA03, AB20, AB26, AC60, BC10, BD20, TN10, TN20, TN30, TN60
 Expanded Classification: 141, 144
 Fixed Keyword:
 Citation: [19, 1993. 5.20,] (, ,)
 [19, 1994. 2. 7,] (, ,)
 Title of Invention: S-(CARBAMOYL-PHENYLSELENYL) DERIVATIVES OF GLUTATHIONE
 AND AMINOMERCAPTOCARBOXYLIC ACIDS AND MANUFACTURE

Abstract: Equation ? 1 (as for one or more R ? R ? 4, H, halogen, one four C ? ???
 alkyl, one four C ? ??? alkoxy, 3, 2, CF ? NO ? OH)
 n 0, 1-4
 On that occasion, as for A, as for the carboxyl, amino is chemical agent
 of) which it can be acylated with an esterification done thing in one three
 C ? ??? alcohol glutathione, alpha amino residue.
 S (two fuenirukarubamoirufuenirusereniru) L gurutachion.
 It is a use for treatment of disease caused by cell wear and tear by generation
 of active oxygen metabolite such as liver deficit, shinzokosaisyo, burning,
 psoriasis, activity deficit increasing.
 Mercaptan inclusion amino acid of 1,2 benzoisoserenzoron and equation
 A SH of equation ? 2 is stirred in room temperature among solvent of the
 water or aqua and miscibility, and chemical agent of formula ? 1 is got.



1



2

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-50963

⑪ Int. Cl.⁴

C 07 C 163/00
A 61 K 31/195

識別記号

A C S
A D A

庁内整理番号

7188-4H
7330-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)3月13日

※審査請求 未請求 発明の数 3 (全12頁)

⑭ 発明の名称 グルタチオンおよびアミノメルカプトカルボン酸類の S - (カルバモイル-フェニルセレニル) 誘導体ならびにそれらの製法

⑮ 特 願 昭60-134450

⑯ 出 願 昭60(1985)6月21日

優先権主張 ⑰ 1984年6月22日 ⑱ 西ドイツ (D E) ⑲ P3422962.0

⑳ 発 明 者 ノルベルト・デロイ ドイツ連邦共和国デー-5020 フレヒエン・バツヘム・アンデアホルツヘツケ11

㉑ 出 願 人 アー・ナッターマン・ウント・シー・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国デー-5000ケルン30, ナッターマンアレー1

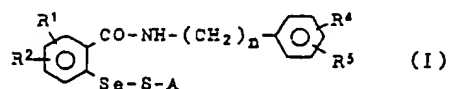
㉒ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名
最終頁に続く

明 細 書

1 発明の名称 グルタチオンおよびアミノメルカプトカルボン酸類の S - (カルバモイル-フェニルセレニル) 誘導体ならびにそれらの製法

2 特許請求の範囲

1) 一般式 (I)



(式中、R¹、R²、R³、R⁴は同一であるかまたは異なっていることができ、各々は独立して水素、ハロゲン、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₄-アルコキシカルボニルであり、nは0または1-4の整数でありそしてAはグルタチオン基またはα-アミノ酸基を要すが、その際そのカ

ルボキシ基はC₁₋₃-アルコールでエステル化されたものであり、そのアミノ基はアシル化されたものでありうる)で置換されるグルタチオンないしα-アミノメルカプトカルボン酸類の S - (カルバモイル-フェニルセレニル) 誘導体。

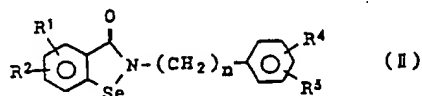
2) 式中、R¹、R²が同一であるかまたは異なっていて、各々が独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロであり、R³、R⁴が同一であるかまたは異なっていて、各々が独立して水素、弗素、塩素、メトキシまたはヒドロキシであり、nが0でありそしてAがL-グルタチオン基を要する前記第1項に記載の式(I)によるL-グルタチオンの S - (カルバモイル-フェニルセレニル) 誘導体。

3) 式中、R¹、R²が同一であるかまたは異な

つていて、各々が独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロであり、 R^3 、 R^4 が同一であるかまたは異なつていて、各々が独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシまたはヒドロキシであり、 n が0または1~4の整数でありそして A がL-システイン基を表す前記第1項に記載の式(I)によるL-システインのS-(カルバモイル-フェニルセレニル)誘導体。

4) 水と混和性の溶媒に約等モル量溶解した式

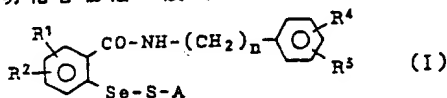
(II)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および n は式(I)に記載の定義を有する)の1,2-ベンゾイソセレナゾロンを式(II)

臓欠損、心臓の梗塞症、炎症、乾癬、放射能欠損のような、活性酸素代謝物質の生成が増大することによる細胞損傷によつて引き起される疾患の治療に使用できる。

本発明化合物は一般式I



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一であるかまたは異なつていて、各々は独立して水素、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、カルボキシまたは C_{1-4} -アルコキシカルボニルであり、 n は0または1~4の整数であり、そして A はグルタチオン基または α -アミノ酸基を表すが、その際そのカルボキシル基は C_{1-5} -アルコールでエステル化されたものであり、そのアミノ基はアシル化されたものでありうる)

A-SH

(III)

(式中、 A は式(I)に記載の定義を有する)で表わされる各メルカプト基含有化合物の水溶液と室温で攪拌しながら反応させることを特徴とする前記第1~3の各項の記載による式(I)の化合物の製法。

5) 活性成分として前記第1~3の各項の記載による式(I)の化合物を通常の製薬上の補助剤および担体との混合物で含有することを特徴とする製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は価値ある薬理学的性質を有する点に特徴のあるグルタチオンおよび α -アミノメルカプトカルボン酸類の新規S-(カルバモイル-フェニルセレニル)誘導体、それらの製法および製薬組成物中における活性成分としてのそれらの用途に関する。それらは特にたとえば肝

に相当する。

ハロゲンは弗素、塩素、臭素を意味する。1~4個の炭素原子を有するアルキル基の例としてはたとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチルおよび第3級ブチルをあげることができ、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基の例としてはたとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシをあげることができる。

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が同一であるかまたは異なつていて、各々が独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロである化合物が好ましい。特に好ましいのは式中、 R^1 、 R^2 が同一であるかまたは異なつていて、各々が独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロであり、

R³、R⁴が水素またはメトキシを表しそしてAがL-グルタチオン基またはL-ノチオニン基を表す化合物である。

式Iの化合物は各アミノ酸試験においてαに位置するアミノ基によるキラリティー中心を表しそして使用する出発物質の種類によつてラセミ化合物としてまたはD-あるいはL-鏡像異性体の形態で存在しうる。ラセミ化合物の分割が望ましい場合にはジアステレオマー塩の生成を経る光学活性塩基を用いるかまたは光学活性カラム物質でのクロマトグラフィーによる、それ自体既知の方法を使用して実施するのが都合よい。

本発明化合物の例としては以下のものがあげられる。

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - グルタチオン

S - (2 - フェニルカルバモイル - 5 - クロロ - フェニルセレニル) - L - グルタチオン

S - (2 - フェニルカルバモイル - 5 - フルオロ - フェニルセレニル) - L - グルタチオン

S - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル) - L - グルタチオン

S - [2 - (4 - ニトロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (4 - メチルフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (2 - クロロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (3 - フルオロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (4 - ヒドロキシフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (3,4 - ジクロロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - (2 - フェニルカルバモイル - 5 - メトキシ - フェニルセレニル) - L - グルタチオン

ル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (3 - クロロフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (3 - メトキシフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (3,4 - ジクロロフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (3,4 - ジクロロフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - [2 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - システイン

S - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル) - L - システイン

S - [2 - (4 - カルボキシフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - システイン

S - [2 - (4 - エトキシカルボニルフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L -

セレニル) - N - アセチル - L - システイン

S - [2 - (2 - クロロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - N - アセチル - L - システイン

S - [2 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - N - アセチル - L - システイン

S - [3 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - N - アセチル - L - システイン

S - [2 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル] - N - アセチル - L - システインメチルエステル

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - DL - ホモシステイン

S - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル) - DL - ホモシステイン

システイン

S - [2 - (4 - シアンフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - システイン

S - (2 - ベンジルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - システイン

S - [2 - (4 - フェニルブチルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - システイン

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - システインメチルエステル

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - システインエチルエステル

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - システインプロピルエステル

S - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - システインメチルエステル

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニル

S - [2 - (4 - カルボキシフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - DL - ホモシステイン

S - [2 - (4 - メトキシカルボニルフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - DL - ホモシステイン

S - [2 - (4 - シアンフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - DL - ホモシステイン

S - (2 - ベンジルカルバモイル - フェニルセレニル) - DL - ホモシステイン

S - [2 - (4 - フェニルブチルカルバモイル) - フェニルセレニル] - DL - ホモシステイン

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - DL - ホモシステインニチルエステル

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - N - アセチル - DL - ホモシステイン

S - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メト

キシ- フェニルセレンル) - N - アセチル - DL
- ホモシステイン

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニル
セレンル) - N - アセチル - DL - ホモシステイ
ンメチルエステル

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニル
セレンル) - D - ペニシルアミン

S - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メト
キシ- フェニルセレンル) - D - ペニシルアミン

S - [2 - (4 - カルボキシフェニルカルバ
モイル) - フェニルセレンル] - D - ペニシル
アミン

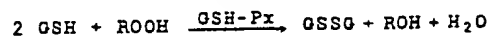
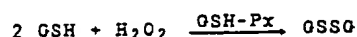
S - [2 - (4 - エトキシカルボニルフェニ
ルカルバモイル) - フェニルセレンル] - D -
ペニシルアミン

S - [2 - (4 - シアンフェニルカルバモイ
ル) - フェニルセレンル] - D - ペニシルアミン

ンメチルエステル

本発明物質はグルタチオン過酸化酵素様の性
質を示し、この酵素に取って代ることが可能で
ありそしてその方法でメルカプタンと協力して
活性酸素代謝物質の有害作用を防止することが
できる。

セレン依存性グルタチオン (GSH) - 過酸化酵
素 (Px) は以下のように H_2O_2 および有機ヒドロ
過酸化物の還元に触媒作用する。



このセレン含有酵素は過酸化に対して細胞を
保護し、アラキドン酸代謝の調整において重要
な役割を果たす (C.C. Reddy 氏、 E.J. Massaro
氏による「 Fundam. and Appl. Toxicology(3)、
9-10 (1983)、P431-436 および 1982
年 Academic Press 発行、 W. A. Pryor 氏編、 L.

S - (2 - ペンジルカルバモイル - フェニル
セレンル) - D - ペニシルアミン

S - [2 - (4 - フェニルブチルカルバモイ
ル) - フェニルセレンル] - D - ペニシルアミン

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニル
セレンル) - D - ペニシルアミンメチルエステル

S - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メト
キシ- フェニルセレンル) - D - ペニシルアミ
ンメチルエステル

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニル
セレンル) - N - アセチル - D - ペニシルアミ
ン

S - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メト
キシ- フェニルセレンル) - N - アセチル - D
- ペニシルアミン

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニル
セレンル) - N - アセチル - D - ペニシルアミ

Flobé 氏による「 Free Radicals in Biology」
第5巻 P 223-254を参照されたい)。

グルタチオン過酸化酵素は各組織の細胞損傷
そして最終的には殺死が、過酸化物質 (たとえ
ばリポイド過酸化物質および過酸化水素) の形態に
おける活性酸素代謝物質生成の増加によつて起
る全疾患において一つの役割を果たす。このいわ
ゆる「酸化ストレス」はたとえば炎症性反応ま
たは自己免疫学的反応により、アルコールによ
りあるいは薬剤によつて生じられる肝臓疾患に
見ることができるし、またたとえば心臓梗塞症
のような他の疾患にも見ることができる。心臓
梗塞症の後には白血球が損傷された部位中に移
入することおよび細胞破壊がますます前記活性
酸素代謝物質の放出を増大させることになるこ
とは知られている。最終的にこれは組織の進行
性分解へと導くことになる。

かかる場合には種々の過酸化物質および活性酸素の分解酵素からなる重要かつ天然に存在する保護系が過剰負荷になる。この例としてはたとえば過酸化物質ジスムターゼ、カタラーゼおよび特に好ましくは各酵素成分グルタチオン過酸化酵素によるグルタチオンレドックス系をあげることができる。後者のレドックス系は有機過酸化物質と過酸化水素の両方を分解しうるので非常に重要である。この系が完全な肝臓機能のために重要な役割を果たすこと(Wendel氏等による「Biochemical Pharmacology」第31巻第3601頁(1982)を参照されたい)およびたとえば実験上の肝臓損傷の程度がこの系に、すなわち一方ではグルタチオンの肝臓の含有量にそして他方では酵素であるグルタチオン過酸化酵素の活性に左右されることは確証されている。一般的炎症の進行中ではこの肝臓保護機構は本質的

に減少される(Bragt氏等による「Agents and Actions」補遺17、第214頁(1980)を参照されたい)ので肝臓は本質的に増加する「酸化ストレス」で損われる。

非常に重要な役割は炎症の調停器としての反応性酸素代謝物質によつて果たされる。それらは血管部位中への再流入によつて生ずる損傷においてばかりでなく白血球遊化性、血管浸透性、結合組織の損傷および免疫錯体/補体で生起する作用においても協力するようである(I. L. Bonta氏等編「Handbook of Inflammation」第5巻第255~270頁に記載のL. Flohé氏等による「The Pharmacology of Inflammation」を参照されたい)。

また電離照射後の損傷はラジカルおよび活性酸素代謝物質の生成によつて生ずる。化学的な細胞保護のための別ルートはグルタチオン/グ

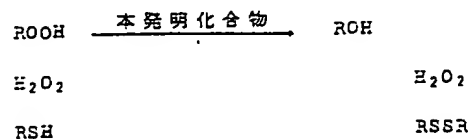
ルタチオン過酸化酵素からなる系の強化である。

グルタチオン過酸化酵素様活性の測定はA. Wendel氏の方法(A. Wendel氏による「Methods in Enzymology」第77巻第325~333頁(1981)を参照されたい)により実施される。この実験では共同基質であるニコチンアミド-アデニレンジヌクレオチド-ホスホニートの反応が測定される。この場合の還元剤はグルタチオンではなくて、各化合物の合成に使用されたメルカプタン含有アミノ酸である。驚くべきことに今や式Iの本発明化合物はグルタチオン過酸化酵素様の活性を有することが見出された。ベンゾイソセレナゾロンとメルカプタン含有アミノ酸との反応は以下の式

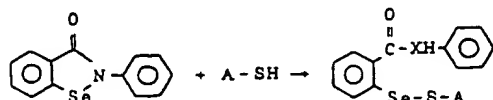
(式中、Aはアミノ酸基である)による2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3-(2H)-オンの例で示される。

グルタチオン-過酸化酵素様活性

試験管内実験において過酸化酵素破壊の阻害作用を調べたところ本発明化合物がグルタチオン-過酸化酵素に取って代ることができることを見出された。



これらの反応速度はA. Wendel氏の方法(A. Wendel氏による「Methods in Enzymology」第77巻、第325~333頁(1981)を参照されたい)により測定された。参考物質としてはS-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)グルタチオンが使用された。第3級ブ



チルヒドロパーオキシドについて1ミリモル程度のグルタチオンの存在下ではモル当たり 117×10^6 単位の反応速度が得られる。この活性は比較上100%として扱われている。

	触媒活性 (%)
S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - グルタチオン	100
S - (2 - (2 - クロロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - L - グルタチオン	39
S - (2 - (2 - メトキシフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - L - グルタチオン	37
S - (2 - (3 - フルオロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - L - グルタチオン	113
S - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - L - グルタチオン	49
S - (2 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - L - グルタチオン	124

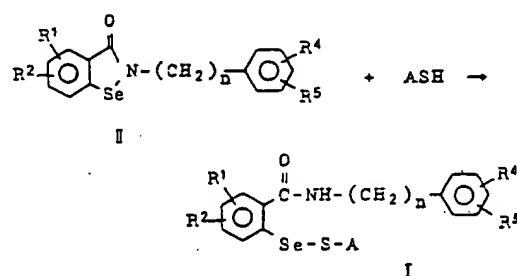
	触媒活性 (%)
S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - N - アセチル - L - システイン	40
S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - D - ペニシルアミン	25
S - (2 - ベンジルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - システイン	56
S - (2 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - N - アセチル - L - システイン	61
S - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキシフェニルセレニル) - L - システイン	440

本発明化合物の製造はそれぞれ西独特許公開第3027073号明細書=米特許第4,352,799号明細書および西独特許公開第3027075号明細書=米特許第4,418,088号明細書に記載のようにして得られる式Ⅱの1,2 - ベンゾイソセレンゾロン類をそれぞれグルタチオンもしくは

触媒活性
(%)

S - (2 - (3,4 - ジクロロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - L - グルタチオン	21
S - (2 - フェニルカルバモイル - 5 - メトキシフェニルセレニル) - L - グルタチオン	63
S - (2 - フェニルカルバモイル - 5 - クロロフェニルセレニル) - L - グルタチオン	99
S - (2 - フェニルカルバモイル - 5 - フルオロフェニルセレニル) - L - グルタチオン	92
S - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキシフェニルセレニル) - L - グルタチオン	225
S - (2 - (4 - ニトロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - L - グルタチオン	121
S - (2 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - L - グルタチオン	116
S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - システイン	210

α - アミノメルカプトカルボン酸またはそれらの誘導体と反応させることにより実施される。



この反応はそれぞれ水中または水と混和性の溶媒中において室温で撹拌しながら実施される。この反応のために使用される α - アミノメルカプトカルボン酸類およびグルタチオンはそれぞれ既知物質である。

さらに本発明は式Ⅰの化合物を含有する医薬製剤にも関する。本発明の医薬製剤は経口投与と同様にたとえば経口または直腸投与のような経腸投与用に適しており、それらは製薬上の

活性成分を単独または通常の製剤上許容しうる担体と一緒に含有している。活性成分からなる製剤組成物はたとえば錠剤、錠衣錠、カプセル、坐薬、顆粒、溶液、乳液または懸濁液のような所望の投与経路に適応されうる単一投与量剤形を有するのが好ましい。投与量は通常、1日につき10~1000回、好ましくは30~300回であり、単一投与またはいくつかの分割投与、好ましくは1日につき2~3回の投与で投与されうる。

以下に本発明化合物の製法を実施例により詳細に説明する。実施例中に示された融点はビュッヒ510-融点測定装置を使用して測定されたものであり、摂氏で示されかつ補正されていない。

実施例 1

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセ

⁷⁷Se NMRスペクトルにおいて2 - フェニル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンのための959 ppmにおけるシグナル(参照、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-Se-CH}_3$)を見ることができる。このシグナルはもはや反応生成物には含有されていない。しかしながら、394 ppmにおける新しいシグナルが見られる。この化学シフトはセレンルスルフィド類に特有のものである。

実施例 2

S - [2 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

実施例1と同様にして20 mlの水中における1.1 g (4.0ミリモル)のL - グルタチオンを10 mlのジメチルホルムアミド中における1.1 g (3.62ミリモル)の2 - (4 - メトキシフェニル) - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンの溶液で処理する。沈殿を夜中ずつと攪

拌し、その後吸引ろ過し、50 mlの水ついで20

1.1 g (4ミリモル)のL - グルタチオンを20 mlの水に溶解する。これに10 mlのジメチルホルムアミド中における1 g (3.65ミリモル)の2 - フェニル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンの溶液を攪拌しながら徐々に加える。最初のうちは濁っているこの溶液は添加完了後には澄んで黄色になる。数分後に沈殿が現われる。この懸濁液を夜中ずつと攪拌する。沈殿を吸引ろ過し、50 mlの水ついで20 mlのエタノールで洗浄しそして乾燥させる。
収量: 1.95 g (理論値の92.8%)、融点(Fp) 245~247 (分解)。

元素分析値	計算値	実測値
C	47.5%	47.49%
H	4.5%	4.53%
N	9.6%	9.48%
S	5.5%	6.07%
Se	13.6%	14.40%

拌し、その後吸引ろ過し、50 mlの水ついで20 mlのエタノールで洗浄しそして乾燥させる。
収量: 1.5 g (理論量の67.7%)、Fp 238~243°C

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.9%	13.4%

実施例 3

S - [2 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

実施例1と同様にして20 mlの水中における1.1 g (4.0ミリモル)のL - グルタチオンを10 mlのジメチルホルムアミド中における1.2 gの2 - (4 - クロロフェニル) - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンの溶液で処理する。通常の操作後に1.1 g (理論量の45.9%)、Fp. 279~283°C、が得られる。

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.8%	12.9%

実施例 4.

S - [2 - (メトキシフェニルカルバモイル)
- フェニルセレニル] - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1 g (3.29 ミリモル) の 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから得られる。

収量 : 1.4 g (理論量の 69.5%)、Fp. 222 ~ 225℃

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.9%	13.8%

実施例 5.

S - [2 - (4 - シアノフェニルカルバモイル)
- フェニルセレニル] - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1.1 g (3.67 ミリモル) の 2 - (4 - シアノフェニル) - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから

S - [2 - (3,4 - ジクロロフェニルカルバモイル)
- フェニルセレニル] - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして、1.0 g (2.91 ミリモル) の 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから得られる。

収量 : 1.65 g (理論量の 87%)、Fp. 265 ~ 271℃

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.1%	12.6%

実施例 8.

S - [2 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1.2 g (3.54 ミリモル) の 2 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール -

得られる。

収量 : 1.25 g (理論量の 56.1%)、Fp. 227 ~ 235℃ (分解)。

元素分析値	計算値	実測値
Se	13.0%	13.9%

実施例 6.

S - (2 - フェニルカルバモイル - 5 - フルオロ - フェニルセレニル) - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1.1 g (3.77 ミリモル) の 6 - フルオロ - 2 - フェニル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから得られる。

収量 : 1.75 g (理論量の 77.4%)、Fp. 250 ~ 270℃ (分解)

元素分析値	計算値	実測値
Se	13.2%	13.7%

実施例 7.

3(2H) - オンから得られる。

収量 : 1.7 g (理論量の 74.3%)、Fp. 240 ~ 248℃ (分解)

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.2%	12.5%

実施例 9.

S - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル) - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1.4 g (4.61 ミリモル) の 7 - メトキシ - 2 - フェニル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから得られる。

収量 : 1.85 g (理論量の 65.6%)、Fp. 235 ~ 241℃ (分解)

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.9%	12.8%

実施例 10.

S - (2 - (3 - フルオロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1.65g (5.65 ミリモル) の 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1,2 - ペンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから得られる。

収量 : 2.1g (理論量の 62%)、Fp. 268 ~ 274°C (分解)

元素分析値	計算値	実測値
Se	13.2%	12.9%

実施例 11

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - システイン

2.74g (10 ミリモル) の 2 - フェニル - 1,2 - ペンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 1.21g (10 ミリモル) の L - システインを 25 ml のトリフルオロ酢酸に溶解する。この溶

液に僅かなかすみが見られるまで非常に多くの水を加える。18 時間攪拌後、沈殿をろ過しついでエタノール/水 (3 : 2) から再結晶させる。

収量 : 6.1g (理論量の 79%)、Fp. 265 ~ 266°C

$[\alpha]^{20}_{Na589}$: + 67.5

Mg_{578} : + 69.6

実施例 13

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - D,L - ペニシルアミン

これは実施例 12 と同様にして製造される。

収量 : 5.95g (理論量の 77.2%)、Fp. 255 ~ 256°C

実施例 14

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - N - アセチル - L - システイン

液を室温で 18 時間攪拌する。ついでこの溶液に 150 ml の水 - 水混合物を加える。いくらか攪拌した後沈殿した沈殿は固体になる。それを吸引ろ過し、最後にメタノールに溶解する。溶媒を蒸発させた後に残留物が残留するが、それをエーテルで洗浄する。

収量 : 3.85g (理論量の 97.5%)、Fp. 250°C (分解)

実施例 12

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - D - ペニシルアミン

5g (18.2 ミリモル) の 2 - フェニル - 1,2 - ペンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンを 250 ml のメタノールおよび 30 ml のジメチルホルムアミドに溶解する。これに 100 ml の水中における 2.71g (18.2 ミリモル) の D - ペニシルアミンの溶液を攪拌しながら加える。この混んだ溶

これは実施例 12 と同様にして 50 ml のメタノールおよび 6 ml のジメチルホルムアミド中における 1g (3.65 ミリモル) の 2 - フェニル - 1,2 - ペンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 20 ml の水中における 0.6g (3.67 ミリモル) の N - アセチル - L - システインから得られる。

収量 : 0.95g (理論量の 60%)、Fp. 167 ~ 168°C

実施例 15

S - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - L - システインエチルエステル

これは実施例 11 と同様にして 20 ml のトリフルオロ酢酸中における 2.2g (8 ミリモル) の 2 - フェニル - 1,2 - ペンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 1.2g (8 ミリモル) の L - システインエチルエステルから得られる。

収量：2.2g(理論量の65%)、Fp. 230℃
(分解)。

実施例 14

S-(2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-フェニルセレニル)-N-アセチル-L-システイン

これは実施例12と同様にして50mlのメタノールおよび6mlのジメチルホルムアミド中における1g(3.42ミリモル)の2-(4-フルオロフェニル)-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび20mlの水中における0.6g(3.67ミリモル)のN-アセチル-L-システインから得られる。

収量：1.5g(理論量の96%)、Fp. 110℃

実施例 17

S-(2-(4-ニトロフェニルカルバモイル)-フェニルセレニル)-O-ペニシルアミン

ル-3(2H)-オンおよび20mlの水中における0.55g(3.37ミリモル)のN-アセチル-L-システインから得られる。

収量：1.45g(理論量の94.4%)、Fp. 181℃

実施例 18

S-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)-DL-ホモシステイン

これは実施例11と同様にして274g(10ミリモル)の2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび135g(10ミリモル)のDL-ホモシステインから得られる。

収量：370g(理論量の90.5%)、Fp. 270℃
(分解)

実施例 20

S-(2-ベンジルカルバモイル-フェニルセレニル)-D-ペニシルアミン

これは実施例12と同様にして288g(10

これは実施例12と同様にして50mlのメタノールおよび6mlのジメチルホルムアミド中における1g(3.13ミリモル)の2-(4-ニトロフェニル)-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび20mlの水中における0.5g(3.35ミリモル)のD-ペニシルアミンから得られる。

収量：0.63g(理論量の43%)、Fp. 158℃
(分解)

実施例 18

S-(2-フェニルカルバモイル-6-メトキシ-フェニルセレニル)-N-アセチル-L-システイン

これは実施例12と同様にして50mlのメタノールおよび6mlのジメチルホルムアミド中における1g(3.29ミリモル)の2-フェニル-7-メトキシ-1,2-ベンゾイソセレナゾール

ミリモル)の2-ベンジル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび15g(10ミリモル)のD-ペニシルアミンから得られる。

収量：4.3g(理論量の98.4%)、Fp. 182℃

実施例 21

S-(2-ベンジルカルバモイル-フェニルセレニル)-L-システイン

これは実施例11と同様にして288g(10ミリモル)の2-ベンジル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび121g(10ミリモル)のL-システインから得られる。

収量：4.0g(理論量の97.8%)、Fp. 192~194℃

実施例 22

S-(2-ベンジルカルバモイル-フェニルセレニル)-L-システインエチルエステル

これは実施例11と同様にして288g(10

ミリモル)の2-ペンジル-1,2-ペンズイン
 セレナゾール-3(2H)-オンおよび15g(10
 ミリモル)のL-システインエチルエステルか
 ら得られる。

収量: 39g(理論量の89%)、Fp. 220°C
 (分解)

特許出願人 アー・ナツターマン・ウント・
 シー・ゲゼルシャフト・ミット・
 ベシュレンクテル・ハフツング

代理人 弁理士 高 木 千



外 2 名

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/235	A B E	7330-4C
31/275	A B N	7330-4C
	A D D	
C 07 K 5/08		6464-4H
// C 07 D 293/12		7330-4C

優先権主張	③1984年11月29日④西ドイツ(DE)⑤P344346&2		
⑦発 明 者	アンドレ・グエルテル	ドイツ連邦共和国デー-5024	ブルハイム、ライエルヴェーク 11アー
⑦発 明 者	アルブレヒト・グエン デル	ドイツ連邦共和国デー-7400	テュービンゲン1、イム・ブケンロー 19
⑦発 明 者	ジーグルト・ライク	ドイツ連邦共和国デー-7400	テュービンゲン1、イム・ブケンロー 19
⑦発 明 者	ミヒアエル・バルンハ ム	ドイツ連邦共和国デー-5024	ブルハイム1・アウリケル ヴェーク92
⑦発 明 者	エーリツヒ・グラーフ	ドイツ連邦共和国デー-5014	ケルベン、アンラン ゲン ハウ 25
⑦発 明 者	ヘルムート・ジース	ドイツ連邦共和国デー-4040	ノイス22、グエー ラード ルフシユトラーセ32アー
⑦発 明 者	ハンス・ベツツイング	ドイツ連邦共和国デー-5014	ケルベン-ホレム、ハイデ シユトク 7
⑦発 明 者	ハルトムート・フィッ シャー	ドイツ連邦共和国デー-5000	ケルン41、アルヌルフシユ トラーセ3-5